

Aus der Universitäts-Kinderklinik Zürich
Direktor: Prof. G. Fanconi
Arbeit unter der Leitung von P.D. Dr. C. Gasser

Das Bild der chronischen Granulocytopenie im Kindesalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Vorgelegt von
MOJMIR R. VRTILEK
von Prag

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. G. Fanconi

Zürich 1952
Druck Benno Schwabe & Co., Basel



Schultz prägte 1922 für den von ihm beobachteten isolierten Schwund der Granulocyten im peripheren Blute den Namen Agranulocytose. Nach Undritz und Rothlin wäre die Bezeichnung Aneutrophilocytose richtiger, da bei diesem Syndrom das völlige oder teilweise Fehlen der Neutrophilen im Kreislauf im Vordergrund steht. Heute hat sich jedoch vor allem der Name Granulocytopenie im medizinischen Sprachgebrauch durchgesetzt. Der Verlauf dieser Erkrankung kann sehr verschiedenartig sein. Man kennt akute, nur wenige Stunden dauernde Granulocytopenien, dann subakute und chronische Formen sowie die eigenartigen zyklischen Fälle. Auf die sehr seltene *chronische Granulocytopenie* bei Kindern hat Fanconi 1941 erstmals hingewiesen. Später beschäftigten sich Tobler und Buser-Plüss, Salomonsen und Ström mit diesem Krankheitsbild. Diese Autoren heben folgende Symptome hervor: eine chronische, mäßige Leukopenie im peripheren Blute, selten unter 2000 Leukocyten absinkend, mit Prozentzahlen der Neutrophilen von 20–50. Das relative Wohlbefinden der Patienten wird durch die plötzlich und wiederholt auftretenden Infektionen, vor allem der oberen Luftwege, unterbrochen. Vereinzelt wurden Gliederschmerzen und recidivierende Exantheme beobachtet. Das Knochenmark wird hyperplastisch und unreif geschildert. Die Krankheit ist an und für sich therapieresistent, doch erfolgt spontane Besserung und Heilung. Die Ursache der chronischen Granulocytopenie ist nicht bekannt. Salomonsen und Rohr versuchen, die Erkrankung als Folge einer lymphatischen Reaktion des kindlichen Organismus zu erklären. Auf Grund der bisherigen Literatur ist es jedoch schwer, sich ein klares Bild über diese eigenartige Krankheit zu machen. Aus diesem Grunde versuchen wir im folgenden anhand weiterer Fälle, die im Kinderspital Zürich zur Beobachtung kamen, das klinische und hämatologische Bild besser zu umreißen. Dazu war notwendig, nur solche Fälle zu verwerten, bei denen die Verminderung der Neutrophilen unter die kritische Zahl von $1000/\text{mm}^3$ während mehrerer Monate andauerte, ohne daß man eine bestimmte Ursache dafür nachweisen konnte. Da die Aufstellung des Krankheitsbildes den Ausschluß der bisher bekannten Formen chronischer Granulocytopenie verlangt, ist es notwendig, die *ätiologischen Momente* der Granulocytopenie im allgemeinen in Betracht zu ziehen. Als solche kommen in Betracht:

1. *Toxische Granulocytopenie*: Die Gruppe der *Blutzellgifte* kann im Knochenmark eine Aplasie hervorrufen. Hierher gehören Benzol (*Santesson* 1897), eventuell auch Oxydationsprodukte des Benzolringes, Chinone (*Kracke* und *Parker* 1934), Trinitrotoluen (*Parker* und *Kracke* 1936), Senfgas (*Plum* 1937), Gold (*Brailion* 1935 und *Lockie, Norcross* und *George* 1947), Antimon (*Huang* 1940), Arsen (*Fergusson* 1944), Wismut (*Dowds* 1937) und deren Verbindungen.

Aber auch *Medikamente* können myelotoxisch wirken. Pyramidon (*De Vries* 1933), Sulfonamide (*Britton* und *Howkins* 1938), *Thiouracil* (*Haber* 1944, *Newcombe* und *Dean* 1944), Barbituratpräparate, Nitrogen Mustard (*Fleischhacker* 1949), Antihistaminica (*Blanton* und *Owens* 1947, *Clement* und *Godlewski* 1945, *Loon* und *Kanters* 1949, *Cahan, Meilman* und *Jacobson* 1949, *Hilker* 1950, *Martland* und *Guck* 1950, *Drake* 1950) und Chloromycetin (Chloramphenicol) (*Volini, Greenspan, Ehrlich, Gonner, Felsenfeld* und *Schwartz* 1950).

Auch schwere akute oder chronische septische *Infektionen* (*Robertson* 1949), wie Typhus, Grippe, Miliartuberkulose, Herdinfekte (Sinusitis) und Leberabszesse machen sich durch ihre Bakteriotoxine ebenfalls auf das Knochenmark geltend (Versuche mit Typhustoxin von *Wolf* 1938).

Röntgen-, Radium- und Isotopenstrahlen schädigen nicht nur die in Mitosen sich befindenden Zellen, sondern wirken gleichfalls durch die Abbauprodukte des lädierten Gewebes im Sinne einer Intoxikation des Knochenmarkes. Einige Stoffe, welche in höherer Dosis auf das Knochenmark toxisch wirken, können in kleinen Mengen stimulative Eigenschaften entfalten und das Knochenmark zur Hyperplasie bringen; vor allem Arsen und Nitrogen Mustard (*Fleischhacker* 1949).

2. *Allergische Granulocytopenie*: Chemische und medikamentöse Noxen, welche in einem Falle toxisch wirken, können bei empfindlichen Individuen das Bild einer anaphylaktisch-allergischen Reaktion hervorrufen (*Wolff* 1935, *Bock* 1935, *Bayer* 1936). Nach *Rohr* (1936) und *Heilmeyer* (1942) tritt gelegentlich simultan mit der Granulocytopenie eine akute Hepatitis und Exanthem auf dem Boden der Allergie auf. *Slobody, Abramson* und *Loizeaux* äußern 1950 die Ansicht, daß eine allergische Granulocytopenie schon intrauterin entstehen könne, und zwar durch die Stoffe aus dem mütterlichen Kreislauf, welche durch die Placenta durchtreten. Die anaphylaktische Krise des myeloischen Gewebes wirkt sich im Sinne einer Ausreifungshemmung, eines «Maturationsarrestes» aus (*Rohr*).

3. *Sekundäre Granulocytopenie*: Die sogenannte «*Begleitgranulocytopenie*» kommt infolge von mechanischen Schädigungen, raumverdrängenden Prozessen oder anderen geweblichen Umwandlungen im Knochenmark, welche das hämatopoetische Gewebe ergreifen, zustande, so bei entzündlichen Knochenmarksprozessen (Knochentuberkulose, Osteomyelitis, Lues), Knochenmarksfibrose, Reticulose und bei primären wie sekundären Knochenmarkstumoren (Karzinome, Sarkome, Sympathogoniome, leukämische Infiltrationen). Aplasie des hämatopoetischen Gewebes und «latente Knochenmarksinsuffizienz» sind Endresultate.

4. *Innere Sekretion, vegetatives Nervensystem und alimentäre Faktoren*: Was die *hormonalen Einflüsse* anbetrifft, so konnten *Abicht* und *Wienbeck* 1938 eine Herabsetzung der Granulocyten während der Schwangerschaft und des Wochenbetts beobachten. *Rohr* erwähnt 1949 ebenfalls einen Zusammenhang mit der Leukopoese für die Ovarialhormone einerseits und die lymphatischen Apparate andererseits. *Beer* führt 1942 den Einfluß von Schilddrüse auf die Knochenmarkstätigkeit und die Rolle der Magenschleimhaut an. *Schlesinger, Cathie* und *Maclean* beobachteten 1950, daß ACTH-Injektionen einen unspezifischen Anstieg der Neutrophilen, eine absolute Lymphopenie und einen Abfall der Eosinophilen verursachen. *Slobody, Abramson* und *Loizeaux* berichten 1950, daß Nebenniereninsuffizienz eine Granulocytopenie verursachen kann. *Thompson* (1934) und *Imerslund* (1942) suchen die Ursache der zykli-

schen, langdauernden Granulocytopenie in einer hormonalen Gleichgewichtsstörung. *Imerslund* weist dabei auf den Zusammenhang mit dem diencephalo-hypophysären System hin.

Das Regulationszentrum für die Leukopoese wird nach *Hoff* (1938) und *Lucia* und *Marasse* (1944) im Nucleus paraventricularis im Tuber cinereum lokalisiert. Die zentrifugale Bahn läuft einerseits durch das sympathische und parasympathische System direkt in das Knochenmark, andererseits führen die Fasern des Splanchnicus major und minor in den Plexus coeliacus und kontrollieren die Tätigkeit der Leber, Milz, Nebennieren und Magenschleimhaut. Nach *Schubert* 1923, *Worms* 1923 und *Vejlens* 1938 steigt die Neutrophilenzahl bei parasympathischer Gefäßerweiterung an, bei sympathischer Gefäßverengung kommt dagegen eine Leukocytenverminderung vor. *Hoff* 1938, *Baumann* 1939 und *Beer* 1942 schildern den alimentären Anteil für die Leukopoese wie folgt: Magen-, bzw. die Duodenalschleimhaut synthetisiert unter Anwendung von alimentären Faktoren einen leukocytensteigernden Wirkstoff. Diese «Leukopoetine» werden durch die Blutbahn in das Depotorgan, die Leber, transportiert, wo es zur zentralnervösen Mobilisation kommt. Die mobilisierten Stoffe werden dann weiter durch das Blut ins Knochenmark befördert.

Wichtig ist die von *Danilewski* 1895 beobachtete depressorische Wirkung der Milz auf das hämatopoetische Knochenmark. Sie kommt bei der Splenomegalie oder der Hypersplenie vor, welche *Dameshek* und *Estren* 1947 in primäre (idiopathische, kryptogenetische) und sekundäre (bei Infektionskrankheiten, hepato-porto-lienalen Zirkulationsstörungen, Speicherkrankheiten und Milztumoren) eingeteilt haben. Nach *Isaak* 1912 und *Frank* 1916 wird die depressorische Milzwirkung auf hormonalem Wege verwirklicht, es bleibt jedoch unentschieden, ob die Hormone in dem reticuloendothelialen System der Milz (*Bock* und *Frenzel* 1938, *Troland* und *Lee* 1938 – welche einen «Thrombocytopen» isoliert haben –, *Hittmair* 1950) oder in den Lymphfollikeln (*Rohr* 1949) produziert werden. Die erhöhte Milztätigkeit wirkt sich nach *Dameshek* und *Bloom* (1948) in einer Hemmung, einem «Block Phänomenon», des Knochenmarkes aus.

5. *Konstitutionelle Knochenmarkschwäche und Blutlabilität*: Nach den Beobachtungen von *Doxiades* 1932, *Huber* 1939 und *Gaensslen* 1941 kann eine vererbbare konstitutionelle Knochenmarksminderwertigkeit vorkommen, auf deren Boden die Granulocytopenie entstehen kann. Die Publikationen von *Tobler* und *Buser-Plüss* 1942, *Cesar* 1943, *Hauser* 1950 und *Lehndorff* und *Pitkin* 1950, welche Anomalien im hämatogenen System auch im Familienkreise ihrer Patienten gefunden haben, bestätigen diese Anschauung. *Gasser* äußerte 1949 die Ansicht, daß bei einer angeborenen Knochenmarksminderwertigkeit mit Labilität des Blutapparates (=Dyshämie) bald das eine, bald das andere Blutzellsystem befallen wird. So konnte er in unserem Fall 6 zuerst eine Granulocytopenie und in einem späteren Zeitpunkt eine akute Erythroblastopenie beobachten.

6. *Gesteigerte periphere Zerstörung der Granulocyten*: Die pathologisch gesteigerte Zerstörung der Granulocyten soll ebenfalls zu einer Granulocytopenie führen. *Selander* 1944, *Langston*, *White* und *Ashly* 1945, *Doan* und *Wright* 1946 und *Mallarme* 1948 publizierten Fälle von splenopathischer Granulocytopenie, bei welcher in dem reticuloendothelialen System der Milz eine Phagocytose der Neutrophilen vorgefunden wurde.

Wiesmann und *Doan* 1939, *Moore* und *Bierbaum* 1939 und *Muether*, *Moore*, *Stewart* und *Brown* 1941 veröffentlichten mehrere Fälle von Granulocytopenie, welche durch Granulocytolysis in der Milz verursacht waren. *Bergenheim* und *Fahraeus* (1936) und *Gripwall* (1938) machen die «Lysolecithine» verantwortlich. *Scheff* und *Awny* 1949 haben bei splenopathischer Neutropenie eine gesteigerte Aktivität der Lecithinase in vitro beobachtet. *Gasser* und *Holländer* (1951) beobachteten bei einer erworbenen

6

Wir verfügen im Kinderspital über 6 Fälle von idiopathischer chronischer Granulocytopenie. Von diesen hat *Fanconi* 1941 unseren Fall 6 und 1946

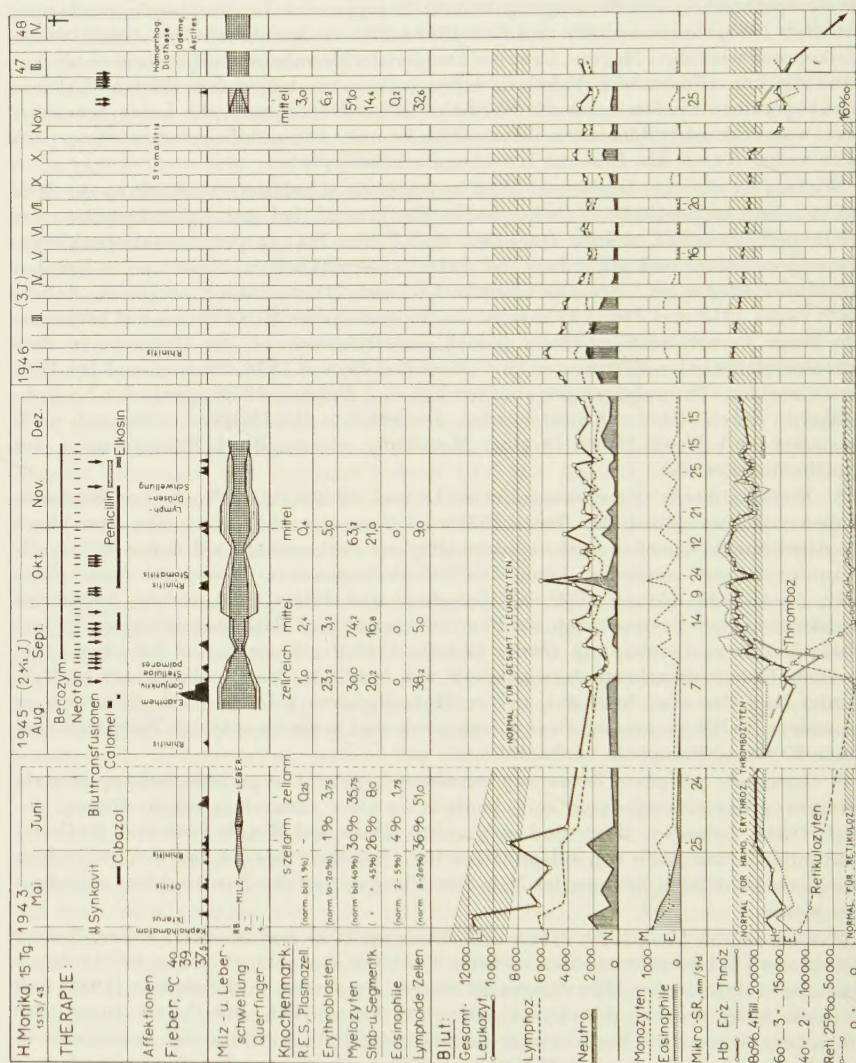


Abb. 1.

unsere Fälle 1 und 3 kurz erwähnt. Die drei übrigen Fälle wurden bisher nicht mitgeteilt. Die Krankheitsbilder werden von allen 6 Fällen gemeinsam besprochen. Wir begnügen uns hier auf kurze zusammenfassende Darstellung und verweisen im übrigen auf die ausführlichen Verlaufskurven.

Fall 1. H. Monika, geb. 12. April 1943, J. No. 1513/43 und 1797/46, s. Abb. 1.
Bei einem Mädchen, das seit der Neugeborenenzeit bis zum Tode im Alter von 5 Jahren praktisch immer unter ärztlicher, meist auch klinischer Kontrolle stand, wird eine seit den ersten Lebenswochen bestehende und nie mehr verschwindende Granulocytopenie bei allgemeiner Leukopenie beobachtet. Das auslösende Moment des Krank-

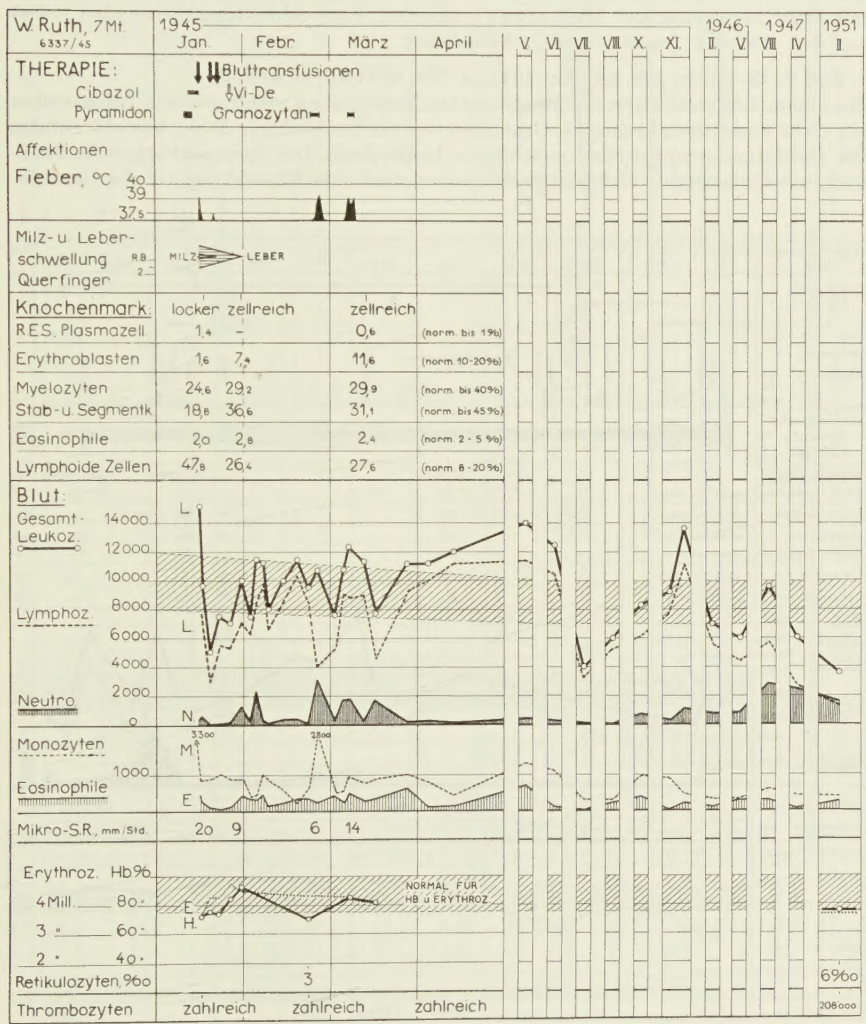


Abb. 2.

heitsbildes kann nicht mit Sicherheit festgehalten werden, auffällig ist die Neigung zu allergischen Exanthemen, darunter eine schwere Calomelkrankheit. Das Kind leidet praktisch immer unter katarrhalischen Infektionen der Schleimhäute, besonders der Respirationsorgane, die meist mit Fieberschüben einhergehen und von Milz-, Leber- und Lymphdrüsenanschwellungen begleitet sind. Stets besteht eine stark beschleunigte Senkung. Antibiotica, Sulfanamide, Vitaminpräparate, Leberextrakte und eine große Anzahl Bluttransfusionen bleiben ohne wesentliche Besserung auf das Krankheitsbild. Das Kind kommt allmählich in eine Panmyelophthase hinein und stirbt an hämorrhagischer Diathese und Anasarka. Hämatologisch ist der vollständige Schwund der Eosinophilen in Blut und Knochenmark über Jahre hervorzuheben. Ferner ist auffällig, daß Knochenmark und Blut auf die einzelnen Infekte mit einer Steigerung der Myelopoese reagierten, nach Abheilung dieser aber sofort auf den niederen Ausgangswert zurückfielen.

Fall 2. W. Ruth, geb. 28. Mai 1944, J. No. 6337/45, s. Abb. 2.
Bei einem 7 Monate alten Säugling wird im Anschluß an recidivierende Infekte über ein Jahr dauernde chronische Granulocytopenie beobachtet, dabei besteht zufolge der absoluten Lymphocytose meist keine Leukopenie. Die therapeutischen Maßnahmen, wie Sulfanamide und Bluttransfusionen, sind ohne Einwirkung auf die Granulo-

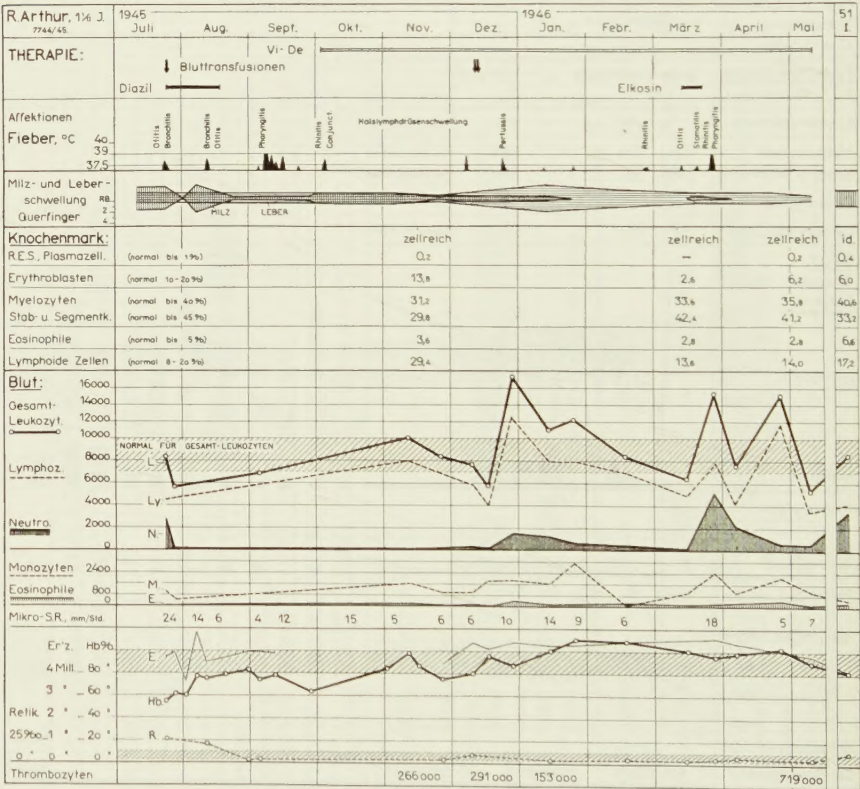


Abb. 3.

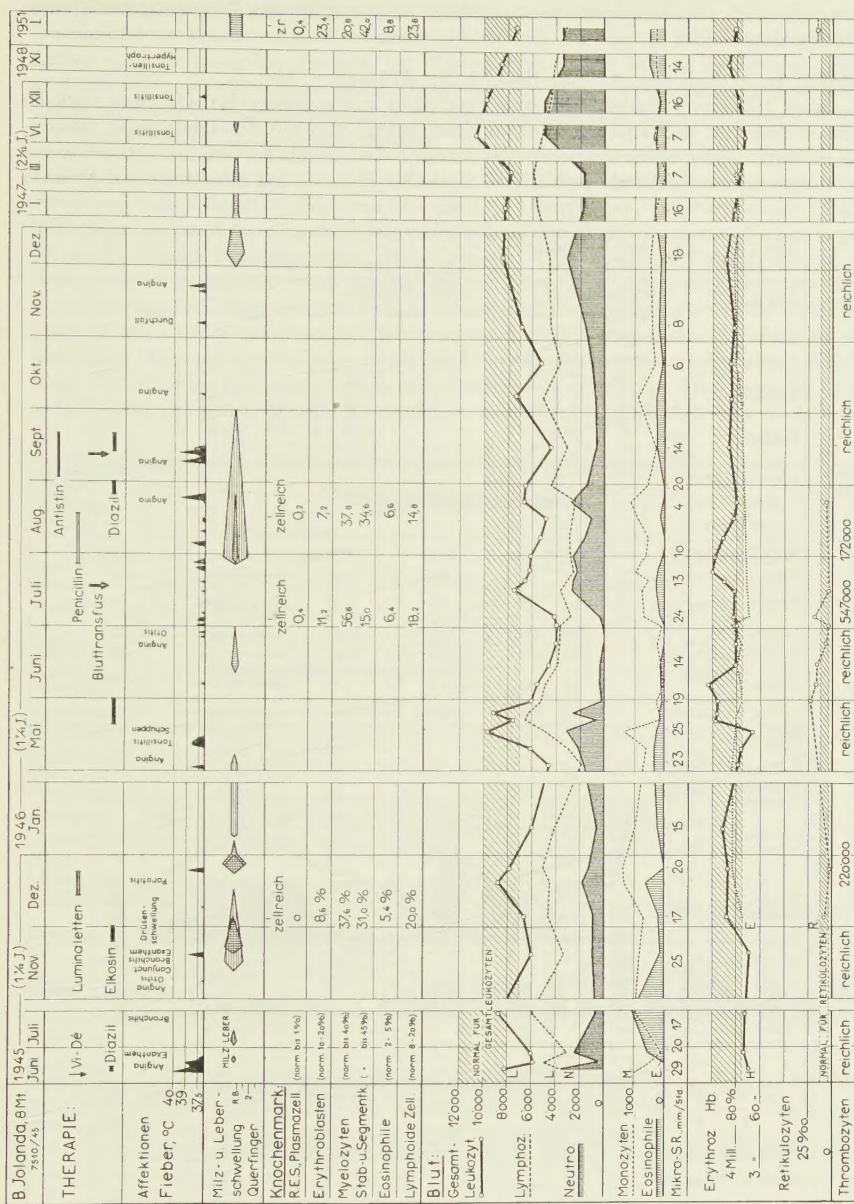


Abb. 4.

poese, einzig auf Granocyten-Injektionen kommt es zu vorübergehender Besserung der Blutbefunde. Die Eosinophilen verschwinden nie, die Monocyten sind mäßig bis stark vermehrt. Die Nachkontrollen ergeben eine zunehmende Besserung und Wohlbefinden des Kindes.

Fall 3. R. Arthur, geb. 3. Juni 1944, J. Nr. 7744/45. s. Abb. 3.

Bei einem 1jährigen Knaben, der in körperlicher und geistiger Entwicklung zurückbleibt, entwickelt sich anschließend an einen Infekt und auf der Basis einer manifesten Rachitis neben einer hypochromen Anämie eine deutliche Granulocytopenie bei nur vorübergehender Leukopenie. Die Granulocytopenie ist über mehrere Monate

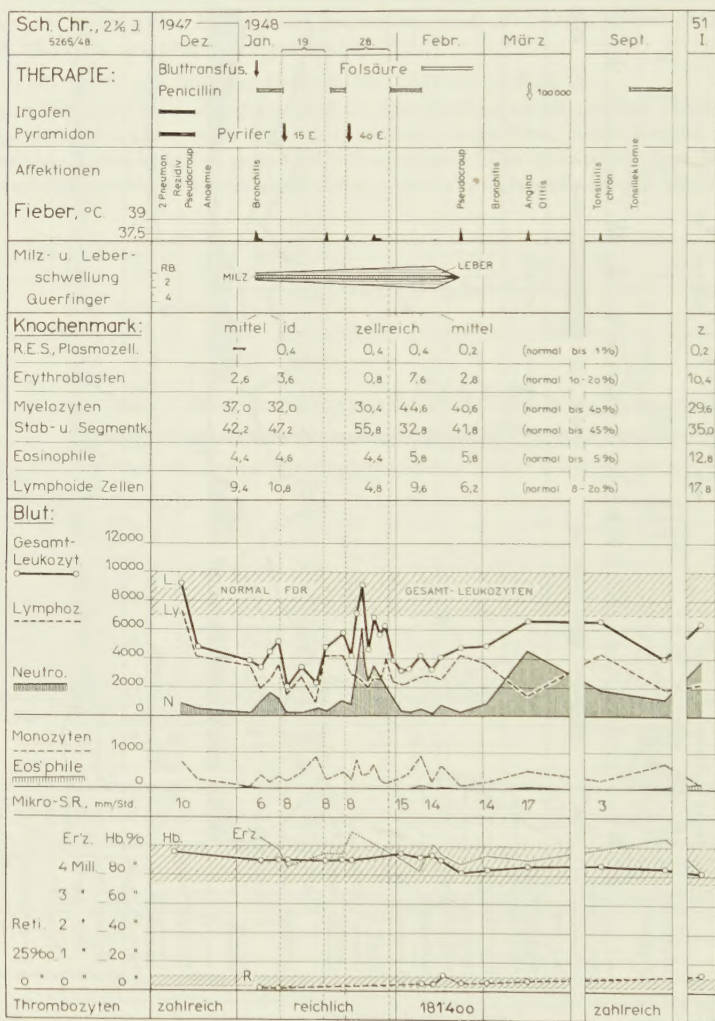


Abb. 5.

sehr stark, dann über weitere Monate noch deutlich ausgeprägt. Gleichzeitig besteht eine absolute Lymphocytose, so daß die Gesamtleukocytenzahl nicht vermindert erscheint. Während diesen 10 Monaten Spitalbeobachtung kommt es selbst unter Sulfonamidschutz immer zu katarrhalischen Infekten der oberen Luftwege sowie Milz-, Leber- und Drüsenschwellungen. Im Knochenmark nur leichte Linksverschiebung und zeitweilige Erythroblastopenie. Neutrophilen-Phagocytose durch Monocyten. Im Laufe weiterer 4 Jahre behebt sich die Granulocytopenie vollständig, jedoch bleibt der Knabe in der Entwicklung zurück.

Fall 4. B. Jolanda, geb. 19. Okt. 1944, J. Nr. 7510/45–9992/46, s. Abb. 4.
Bei einem 8 Monate alten Mädchen mit deutlich allergischer Belastung in der Familie, läßt sich über ein Jahr eine chronische Granulocytopenie nachweisen. Die Leukopenie ist nicht immer ausgesprochen. Meist besteht eine absolute Lymphocytose. Die Eosinophilen persistieren fast durchwegs, sind aber nur selten vermehrt, die Monocyten schwanken, sind gelegentlich deutlich erhöht. Erythrocyten- und Plättchenapparat wird nicht tangiert. Im Knochenmark läßt sich nur einmal während einer absoluten Agranulocytose eine deutliche Reifungshemmung nachweisen. Klinisch zeigt das grazile, untergewichtige und dyskraniale Kind eine frappierende Infektanfälligkeit, gelegentlich einhergehend mit morbilliformen Exanthenen und Drüsen-

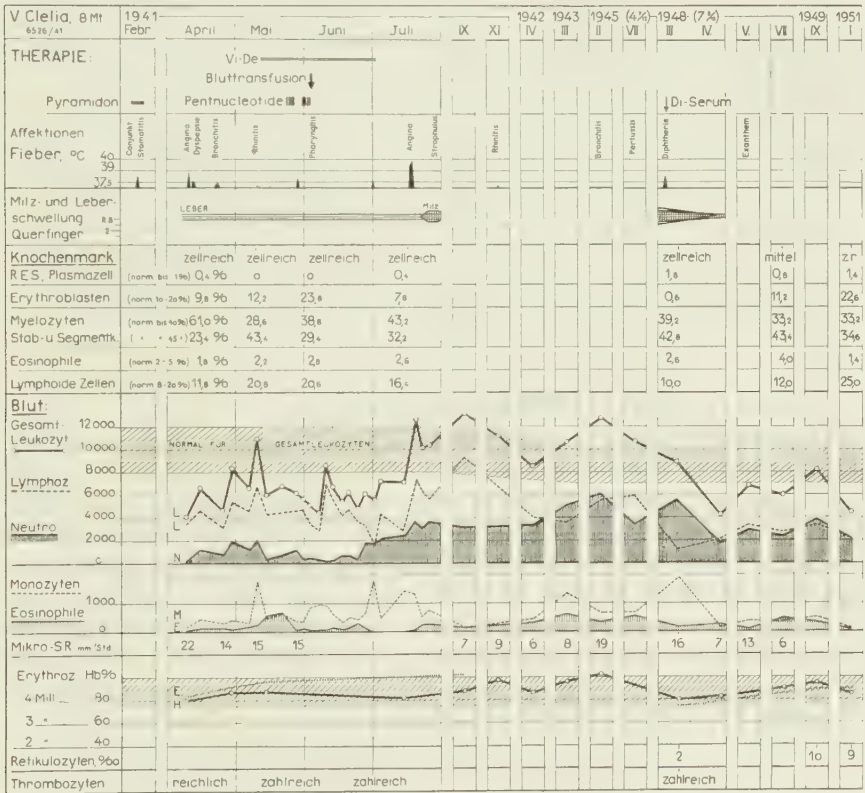


Abb. 6.

schwellung sowie passageren Milz- und Lebervergrößerungen. Fieberhafte Infekte sowie die Sulfonamid-, Antibiotica- und Blutersatz-Therapie haben keinen wesentlichen Einfluß auf die Blutveränderungen. Die Granulocytopenie behebt sich im Verlaufe des dritten Lebensjahres allmählich von selbst, während die konstitutionell bedingte Katarrhanfälligkeit bestehen bleibt.

Fall 5. Sch. Chr., geb. 22. Juni 1945, J. Nr. 5265/48, s. Abb. 5.

2½-jähriger Knabe wird nach 2 Lungenentzündungen, Anämie, sowie Pseudocroup wegen einer zufällig beobachteten Granulocytopenie aufgenommen. Diese kann während drei Monaten verfolgt werden; sie ist meist von einer absoluten Leukopenie begleitet. Auch später läßt sich eine mäßige Granulocytopenie finden. Auffällig ist das häufige Fehlen der Eosinophilen sowie die Befunde einer Reticulocyto- und Erythroblastopenie. Das Kind reagiert auf Pyrufer und Infektionen meist mit Anstieg der Granulocyten bis in den Normalbereich. Klinisch handelt es sich um einen körperlich und geistig zurückgebliebenen Knaben mit Makrocephalie, degenerativen Stigmata und allergischen Symptomen. Milz-, Leber- und Drüsenschwellung sind nur vorübergehend zu finden.

Fall 6. V. Clelia, geb. 29. August 1940, J. Nr. 6526/41–5845/48, s. Abb. 6.

Bei einem 7 Monate alten Mädchen mit recidivierenden katarrhalischen Erscheinungen wird nach vorangehender Pyramidontherapie während 3 Monaten eine Granulocytopenie beobachtet. Auch die Leukocyten sind meist vermindert. Die Eosinophilen und Monocyten sind vorhanden, es besteht keine Anämie und keine Thrombopenie. Die Blutkörperchensenkung ist deutlich beschleunigt. Die Granulocytopenie läßt sich durch Bluttransfusionen und Pentnucleotid nicht beheben, doch erreichen die Granulocyten im vierten Monat der Beobachtung spontan ihre Normalwerte, und während mehreren Jahren Nachkontrolle kommt es zu keiner schweren Granulocytopenie mehr. Auffallender Befund war das zweimalige Vorkommen von Phagocytose neutrophiler Zellen durch Monocyten. Interessanterweise reagiert das Kind 7 Jahre später auf eine diphtherische Infektion mit einer elektiven Störung der Erythropoese, d. h. mit einer akuten Erythroblastopenie im Knochenmark und Reticulocytopenie im Blute. Auch die Nachkontrolle, 10 Jahre nach der Granulocytopenie, ergibt keine solche mehr, jedoch sind die Leukocytenwerte eher tief. Zunehmende Besserung und Wohlbefinden des Kindes.

Besprechung der Fälle

Vorgeschichte: In keiner Familie besteht Blutsverwandschaft. In den Fällen 4, 5 und 6 sind Allergosen nachweisbar (Heuschnupfen, Asthma, Ekzem). Anfälligkeit auf Infektionen findet sich in vier Familien (Fall 1, 3, 4 und 5). Bei Fall 1, welcher an Schleimhautblutungen und Gelenkschmerzen litt, sind die gleichen Symptome bei einem Onkel und einer Cousine väterlicherseits nachzuweisen. In zwei Familien findet man Diabetes mellitus. Die Kinder selbst haben ein normales Geburtsgewicht (2900 bis 4650 g). Die Neugeborenenperiode ist durchaus normal. Die Hälfte aller Kinder zeigen schlechten Appetit und verminderte Gewichtszunahme. Ganz auffällig ist die starke *Neigung zu recidivierenden Katarrhen* der oberen Luftwege (Schnupfen, Husten, Otitis media, Bronchitis und Pneumonie), oft von Fieberschüben begleitet. Ein Knabe war auch anämisch. Der Grund zur Spitaleinweisung waren in 4 Fällen recidivierende fieberhafte Anginen und Katarrhe.

Klinische Symptomatologie: Unsere Fälle verteilen sich auf 4 Mädchen und 2 Knaben, die zur Zeit der Spitalaufnahme 15 Tage bis 31 Monate alt waren. Die Kinder machten keinen schwerkranken Eindruck, doch waren zwei von ihnen von ausgesprochen zartem Körperbau. Die meisten wiesen konstitutionelle Besonderheiten und leicht degenerative Zeichen auf, so dyskraniale Symptome (großer Schädel, zum Teil vermehrte Impressiones, Hypertelorismus), große, weiche Ohrmuscheln, partielle Syndaktylie. Fall 1 und 4 waren auch psychisch etwas abwegig. Drei Patienten (Fall 1, 4 und 6) zeigten allergische Symptome: wiederholte Exantheme, Serumkrankheit, Calomelkrankheit, Strophulus. Vier Kinder hatten die Zeichen einer durchgemachten Rachitis und zudem eine deutliche Muskelhypotonie. Nur Fall 1 litt an Gliederschmerzen. Trotz normaler Geburtsgewichte entwickelten sich die meisten Kinder nicht altersentsprechend. Sie blieben im Gewicht zurück, zum Teil als Folge der gehäuften Infektionen, der Anorexie mit Erbrechen. Diese Befunde stimmen mit den Fällen von *Salomonsen* 1948 und *Ström* 1949 überein.

An besonderen Organbefunden ist eine oft nachweisbare, mäßige *Lymphdrüenschwellung* hervorzuheben, zum Teil regionär der oberen Luftwege, zum Teil als Polyadenie. Die Drüenschwellung ist besonders während der fieberhaften Affektionen nachzuweisen. Bei allen 6 Kindern war zeitweise eine *Vergrößerung von Milz und Leber* zu beobachten. Auch sie gingen den Infektionen parallel oder hinkten ihnen etwas nach. Die Milzgröße war jedoch nie derart, daß ein gesetzmäßiger Zusammenhang mit der Reduktion der Neutrophilen im Blute im Sinne einer splenopathischen Markhemmung hätte angenommen werden können. Die beiden Erscheinungen gingen denn auch nicht parallel.

Besonders hinzuweisen ist auf die recidivierenden fieberhaften *Infektionen*. Sie dominieren als auffallendstes Symptom den ganzen Verlauf der Granulocytopenie. Zufolge der schlechten Abwehrkraft litten die Kinder an Rhinitis, Angina, Pharyngitis, Laryngitis, Bronchitis, aber auch an Conjunctivitiden, Stomatitiden, Otitiden und Dyspepsie. Bei Fall 3, 4 und 5 bestand eine deutliche Tonsillenhypertrophie. Die Folge der Infekte war eine oft sehr ausgesprochene Appetitlosigkeit, und die Kinder fühlten sich während der Infekte sehr schwach. Dies im Gegensatz zu dem Wohlbefinden während der Remissionen. *Fanconi* 1941, *Salomonsen* 1948 und *Ström* 1949 haben in Analogie zu den akuten und splenopathischen Formen auch bei ihren Fällen von chronischer Granulocytopenie das Vorkommen von sekundären recidivierenden Infektionen (Sepsis e neutropenia) beobachtet.

Hämatologische Befunde

Peripheres Blut

a) *Gesamtleukocytenzahl:* Die bei der chronischen Granulocytopenie meistens vorhandene Leukopenie hängt mit dem Sinken der Neutrophilenzahl

oder gar Neutrophilenschwund zusammen. Eine wichtige Rolle spielen die Monocyten und die Lymphocyten, welche zeitweise nicht nur relativ, sondern auch absolut vermehrt sind, so daß dadurch die Neutrophilenverminderung der Gesamtleukocytenzahl kompensiert und verdeckt wird. Wenn man dieses Verhalten berücksichtigt, kann man die Fälle in zwei Gruppen einteilen. Die *erste* Gruppe umfaßt die Fälle *ohne wesentliche Leukopenie* (die Minimalzahlen sinken nicht unter 4000 Leukocyten), Ausgleich durch die absolute Lymphocytose. Hierher gehören die Fälle 2, 3, 4 und 6. Die *zweite* Gruppe schließt die Fälle 1 und 5 mit *ausgesprochener Leukopenie* ein. Die Lymphocyten sind normal oder vermindert.

b) *Neutrophilie*: Die Neutropenie ist während der Krankheit bei allen Fällen stark ausgeprägt, die absoluten Neutrophilenzahlen übersteigen nur ausnahmsweise 2000, oft betragen sie aber nur wenige hundert, so daß die Monocyten und sogar die Eosinophilen zahlreicher sind. Die relativen Werte bewegen sich im Durchschnitt weit unter 20% (oft sogar unter 10%); dies steht im Gegensatz zu den Angaben von *Salomonsen*, welcher nur eine mäßige Neutropenie zwischen 20 und 50% fand. Bei allen Fällen kommt es zeitweise zur *Linksverschiebung* (Linksverschiebungsindex nach *Rohr* bis 14; das normale Verhältnis der Stab- zu den Segmentkernigen ist 1:3 bis 1:4), zur *toxischen Granulation* und bei den Fällen 1, 4 und 6 zur Vakuolenbildung. Der Fall 1 reagiert als einziger deutlich auf recidivierende Infekte adäquat mit einem Anstieg der Neutrophilen, die Fälle 2, 3, 4 und 6 reagieren zeitweise mit einem leichteren Neutrophilenanstieg auf Fieberschübe, der Fall 5 auch während der Pyrifertprobe nach *Moeschlin* (1945). Die adäquate Neutrophilenreaktion (Anstieg) während der Infektionen hat ebenfalls *Ström* bei dem von ihm publizierten Fall beschrieben.

c) *Eosinophilie*: Nach dem Verhalten der Eosinophilen kann man die beobachteten Fälle in *drei Gruppen* einteilen. Beim Fall 1 verschwinden die vor dem vollen Krankheitsausbruch noch in normaler Zahl vorhandenen Eosinophilen vollständig. Gleichzeitig besteht Lymphopenie. Die Neutropenie mit vorübergehendem Neutrophilenschwund ist besonders hochgradig, und die Krankheit endet nach einer Dauer von 5 Jahren letal. Beim Fall 5 fehlen die Eosinophilen in 80% aller Blutuntersuchungen. Auch dieses Kind weist eine besonders schwere Neutropenie auf. Bei den Fällen 3, 4 und 6 fehlen die Eosinophilen fast nie, beim Fall 2 überhaupt nie. Diese Gruppe schließt diejenigen Fälle ein, welche oft eine absolute Lymphocytose und infolgedessen fast keine Leukopenie aufweisen. Die oben angeführten Beobachtungen stehen im vollen Einklang mit den Ansichten von *Lichtenstein* (1932), *Strasser* (1932), *Bock* (1935), *Rohr* (1936), *Thaddea* und *Bakalos* (1939), *Fanconi* (1941) und *Heilmeyer* (1942), welche das Erhalten der Eosinophilen bei einer Granulocytopenie als ein prognostisch günstiges Zeichen betrachten.

d) *Monocyten*: Die Monocyten haben bei keinem Falle gefehlt. Im Gegenteil, es bestand bei allen Kindern eine vorübergehende Monocytose, und zwar

nicht nur eine relative (bis 32% bei Fall 6), sondern auch eine absolute (bis 3170 Monocyten absolut = 26% bei Fall 3). Bei den Fällen 1 und 5, welche keine so ausgesprochene Monocytose (Maxima zwischen 10 und 22,5% relativ sowie 900 und 1050 absolut) aufwiesen, bestand gleichzeitig die schon erwähnte Leukopenie. Der Anstieg der Monocyten ging oft dem der Neutrophilen parallel. Das Vorhandensein oder die Zunahme der Monocyten wird ebenfalls als prognostisch günstiges Zeichen gewertet (*Lichtenstein* 1932, *Strasser* 1932, *Bock* 1935, *Rohr* 1936, *Thaddea* und *Bakalos* 1939, *Heilmeyer* 1942 und *Salomonsen* 1948); unsere Fälle bestätigen dies. *Tobler* und *Buser-Plüss* (1942) versuchen die oft vorhandene Monocytose als eine Kompensation für die verminderten Neutrophilen zu erklären. Morphologisch wurden sowohl Jugendformen wie auch solche mit gelappten Kernen gefunden.

e) *Lymphocyten*: Was das Verhalten der Lymphocyten betrifft, so konnte man bei den Fällen 2, 3, 4 und 6 eine absolute Lymphocytose und bei den Fällen 1 und 5 eine vorübergehende Lymphopenie (Minima mit 960 bzw. 740 Lymphocyten) beobachten. Eine relative Lymphocytose (bis 95,5%) war bei allen Kindern während der Zeit der Granulocytopenie vorhanden. Morphologisch wurden oft kleine, hie und da auch monocytoide Formen (Reizformen) beobachtet. Auch *Ström* hat bei seinem Falle von chronischer benigner Granulocytopenie eine relative Lymphocytose (96%) gefunden.

f) *Erythrocyten und Reticulocyten*: Nur Fall 6 weist fast vollständig normale Verhältnisse im roten Blutbild auf. Der Fall 5 machte in der Vorgeschichte eine starke Anämie (Hb. 50%) durch. Die Fälle 1 und 3 hatten gleichzeitig eine hypochrome Anämie (Hb. 50% bzw. 55%) mit Reticulocytenkrisen von 60% bzw. 26%. Bei den Fällen 2 und 4 waren Anämie und Reticulocytenkrisen weniger ausgesprochen. Bei den Fällen 1, 5 und 6 wurde eine vorübergehende Reticulocytopenie von 2% beobachtet. Auch *Nordenson* und *Roeden* (1941) haben bei der chronischen Granulocytopenie der Erwachsenen eine Anämie beobachtet. *Rohr* (1949) führt das Vorkommen einer Anämie besonders bei den toxisch, *Dameshek* und *Estren* (1947) und *Mallarme* (1948) bei den splenopathisch bedingten Granulocytopenien an.

g) *Thrombocyten*: Obwohl in der Literatur viele Angaben über die Verminderung der Thrombocyten bei Granulocytopenien zu finden sind (*Willi* 1934, *Rohr* 1939, *Whitby* und *Britton* 1946, *Dameshek* und *Estren* 1947, *Lehndorff* und *Pitkin* 1950), zeigen fünf von den sechs beobachteten Fällen keine Veränderung der Thrombocytenzahlen. Nur Fall 1 wies einen kurzen Thrombocytenabfall auf 66000 mit Riesenplättchen im Blutbild auf.

Knochenmark

Auf die Knochenmarksbefunde bei chronischer Granulocytopenie wird *Gasser* in einer weiteren Arbeit zurückkommen. Wir geben deshalb nachfolgend nur eine kurze Übersicht. Die *Neutropoese* zeigte nur bei zwei Fällen eine deutliche Linksverschiebung. Ferner eine Verminderung der Segment-

kernigen. Die *Eosinophilen* fehlten im letal endenden Fall 1 und waren bei zwei Fällen vermehrt. Fall 3 zeigte Phagocytose der Neutrophilen durch *Monocyten*. Die *lymphoiden Elemente* waren in Fall 1 und 2 mit 86 bzw. 48% stark vermehrt. In der *Erythropoese* wiesen alle Fälle zeitweise eine Verminderung der Erythroblasten auf. Fall 6 zeigte später eine absolute Erythroblastopenie (Gasser, Fall 7). Die *Thrombopoese* wies mit Ausnahme eines Falles immer eine Verminderung, bei Fall 1 sogar ein vollständiges Fehlen der Megakaryocyten auf. Das *reticuloendotheliale System* war in zwei Fällen verändert. Im Fall 1 sah man vorübergehende Vermehrung der plasmacellulären Reticulumzellen, im Fall 6 außerdem Neutrophilenphagocytose durch Makrophagen. Die *Dichte* des Knochenmarks sowie das Zellreichtum waren im wesentlichen der Norm entsprechend. Im ganzen läßt sich sagen, daß bei der chronischen Granulocytopenie nicht nur die Leukopoese, sondern auch die anderen Zellsysteme, vor allem die Erythropoese, in Mitleidenschaft gezogen wird.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Sie war erwartungsgemäß während der Infekte meist mäßig bis stark erhöht, zeigte aber in den Zwischenzeiten in Analogie zu den Befunden von *Ström* normale Werte.

Therapie und Verlauf

Man war bestrebt, eine gegen die vermutete Krankheitsursache gerichtete Therapie einzuleiten. Doch erwies sich die chronische Granulocytopenie als therapieresistent, und die Heilung erfolgte mit der Zeit spontan. Sulfonamide und Antibiotica waren ohne Erfolg. Eine toxische Schädigung durch auch große Sulfonamiddosen (bis 85 g) wurde nicht beobachtet. Pentnucleotide (Fall 6), Granocytan (Fall 2), Folsäure und Vitamin-B-Komplex (Fall 5), Neoton (Fall 1) sowie auch Antihistaminicum (Fall 4) ergaben keine Besserung der Blutbefunde. Am besten bewährten sich bei bedrohlichen Zuständen die Vollbluttransfusionen; sie konnten den Granulocytenmangel – wenn auch nur vorübergehend – beheben. Nach *Tobler* und *Buser-Plüss* werden transfundierte Neutrophile binnen 48 Stunden abgebaut. *Heilmeyer* empfiehlt Sanierung der Lokalherde. Bei unseren Fällen 3, 4 und 5 konnte man tatsächlich eine Besserung des Allgemeinbefindens nach der Tonsillektomie beobachten. Die Knochenmarksreiztherapie durch Röntgenstrahlen (*Rohr* 1939 und *Heilmeyer* 1942) wurde wegen ihrer Gefährlichkeit nicht angewendet, diejenige durch kleine Dosen von Senfgas (*Fleischhacker* 1950) war zur gegebenen Zeit nicht bekannt. Eine Cortisontherapie, in Analogie zu ihrer erfolgreichen Anwendung bei aplastischer Anämie (Gasser 1951), wäre eher angezeigt. Die mit der Granulocytopenie gleichzeitig vorhandene Anämie ließ sich einerseits durch die Bluttransfusionen, andererseits durch Eisen günstig beeinflussen.

Der *Verlauf* der chronischen Granulocytopenie ist schleppend, und die Krankheit verläuft in Schüben, wobei der Neutrophilenabfall durch fieberhafte Infektionen der oberen Luftwege, Otitiden, Conjunctivitiden, Stomatitiden, Polyadenie, leichte Milz- und Leberschwellung begleitet ist. Appetitlosigkeit und Gewichtsabfall folgen. Während der Remissionen geht es den Kindern relativ gut. Beim Fall 6 dauerte der Neutrophilenabfall nur drei Monate, eine mäßige Leukopenie wurde jedoch noch nach 10 Jahren bei ihm gefunden. Bei den Fällen 3, 4 und 5 schleppte sich die Granulocytopenie jahrelang hin; Fall 1 endete nach 5jähriger Behandlung letal.

Prognostisch günstig ist das Erhaltenensein der Eosinophilen im Blutbild, eine Vermehrung der Monocyten, und eine Leukopenie nicht unter 4000. Toxische Veränderungen der Neutrophilen, promyelo-myelocytäres Knochenmark, absolute Lymphopenie, Beteiligung der Erythro- und Thrombopoese sind prognostisch unsichere Zeichen. Ein ausgesprochen ungünstiges Zeichen scheint nur das ständige Fehlen der Eosinophilen zu sein (Fall 1).

Katamnestiche Untersuchungen

Die Fälle 3, 4, 5, und 6 blieben nach der Spitalentlassung gegen Katarrhe anfällig, beim Fall 3 verschwanden sie jedoch nach Tonsillektomie, beim Fall 6 mit zunehmendem Alter. Mit Ausnahme des Falles 1, bei welchem die Granulocytopenie in eine Panmyelophthase mit Zeichen hämorrhagischer Diathese bei bestehender Hepatosplenomegalie umschlug und zum Tode führte, ging es den Kindern besser, und die Granulocytopenie darf als «geheilt» betrachtet werden. Die Nachkontrollen mindestens 2 Jahre nach der Hospitalisation ergaben folgendes: Die Fälle 4 und 6 sind grazil gebaute Kinder, die Fälle 4 und 5 sind im Längenwachstum zurück. Die Fälle 3 und 4 weisen eine mäßige Splenomegalie auf. Bei den Fällen 3 und 5 wurde eine Makrocephalie und Zurückbleiben in der Intelligenz festgestellt, und die Röntgenuntersuchungen ergaben Ossifikationsverzögerungen und Dyskranie. Bei den Fällen 2, 3, 4 und 6 wurde eine Vertiefung der Impressiones digitatae gefunden. *Blutbefunde:* Beim Fall 1 blieb die Granulocytopenie bis zum Tode hochgradig, bei allen anderen Kindern hingegen wurden bei den Nachkontrollen normale Prozentzahlen der Neutrophilen im Blut gefunden (zwischen 41 und 60%). Eine mäßige Leukopenie (unter 7000) bestand bei den Fällen 2, 5 und 6, eine leichte Eosinophilie von 6,5% bei Fall 4. Im *Knochenmark* wurde bei den Fällen 3, 4 und 5 eine Eosinophilie von 6,6 bis 12,8% festgestellt.

Aus den angeführten Beobachtungen geht hervor, daß die jetzt von der Granulocytopenie freien Kinder nicht völlig normale Verhältnisse im Blutapparat zeigen und daß es sich wahrscheinlich um Individuen handelt, welche ein labiles, besonders empfindliches und von der Norm leicht abweichendes Blutsystem haben (Dyshämie nach *Gasser*).

Differentialdiagnose

Meist kommen die Kinder wegen recidivierender Infektionen der oberen Luftwege in ärztliche Behandlung. Die Neutropenie wird erst aus dem Blutbild erkannt. Differentialdiagnostisch muß wegen der Angina agranulocytotica eine *Rachendiphtherie* oder ein *Pfeiffersches Drüsenfieber* ausgeschlossen werden. Bei letzterem ist die Mononucleose im Blutbild viel stärker ausgeprägt, obwohl die Granulocytenverminderung und die Milz- und Lymphknotenschwellung gemeinsame Symptome sind. Große Schwierigkeiten kann die Abgrenzung gegen eine *aleukämische Leukämie* bereiten. Entscheidend ist hier die Knochenmarksuntersuchung. Wichtig ist ebenfalls die Differentialdiagnose der *«parainfektiösen benignen Granulocytopenie»* (Salomonsen 1948), welche bei Typhus, Bang und Exanthema subitum (= Dreitagefieber) als Begleitsymptom vorkommt. Bei Typhus und Brucellosen entscheiden die serologischen Reaktionen, beim Exanthema subitum der Verlauf. Hier kehren die am vierten Krankheitstage bei Exanthemausbruch rapid abgefallenen Neutrophilen wieder rasch zur Norm zurück (Saal 1950). Die Abgrenzung der *«Begleitgranulocytopenie»*, welche bei Miliartuberkulose, Leukämie, Fibrose und Reticulose des Knochenmarks sowie auch bei Knochenmarkstumoren vorkommt, kann nur an Hand eines Myelogrammes vorgenommen werden. Noch schwieriger ist die Trennung von *splenopathisch bedingten Granulocytopenien*. Nach Dameshek und Estren (1947) ist für diese eine Splenomegalie und ein hyperplastisches Knochenmark typisch. Es gibt jedoch auch eine hypersplenisch bedingte Granulocytopenie, welche durch eine klinisch nicht vergrößerte, hyperaktive Milz bedingt ist. Deswegen ist es besonders schwierig, die Grenze zwischen dieser Granulocytopenieform und der chronischen, nicht splenogenen Granulocytopenie zu ziehen.

Pathogenese und Ätiologie

Die Pathogenese der chronischen Granulocytopenie ist nicht vollständig geklärt. Zweifellos liegt die Störung bei jeder Granulocytopenie im Knochenmark. Die Autoren sind sich aber auch hier nicht einig, ob es sich um eine Reifungsstörung (Fitz-Hugh und Krumbhaar 1932, Jaffe 1933, Rohr 1949, Hauser 1950) oder Ausschwemmungsstörung (Tobler und Buser-Plüss 1942, Mallarme 1948, Slobody, Abramson und Loizeau 1950) handelt. Es wurden für beide Anschauungen Beweise angeführt: so für die *Ausreifungsstörung* das Vorhandensein eines hyperplastisch unreifen Knochenmarkes mit einer Anhäufung der unreifen Vorstufen, wie auch degenerative Veränderungen besonders der Kerne (Mitosestörung); für die *Ausschwemmungsstörung* postuliert man eine Antigen-Antikörper-Reaktion mit Gefäßspasmen und einer Verkleinerung der interendothelialen Lücken und erschwelter Diapedese. Hiefür spricht das Vorkommen ausgereifter Elemente im Knochenmark bei gleichzeitigem Fehlen derselben im peripheren Blute. Es ist jedoch

nicht ausgeschlossen, daß sich beide Vorgänge kombinieren, indem die in der Ausreifung gestörten Zellen weniger oder bis zu einem gewissen Grade überhaupt nicht ausschwemmungsfähig sind (*Rohr*).

Da bei unseren Fällen chronischer Neutropenie eine monatelang andauernde Schockreaktion kaum denkbar ist, muß man bei dieser Granulocytopenieform eher eine Reifungsstörung annehmen. Dabei kann aber wohl eine anaphylaktisch-allergische Reaktion mit Gefäßspasmen, Ausschwemmungsstörung und zugleich Anoxämie im Knochenmark das auslösende Moment sein. Der durch den Knochenmarkschock bedingte Neutrophilenabfall im Blutbild verursacht eine Herabsetzung der Abwehrkräfte und öffnet den Infektionen freie Bahn. Infolge der Infektionen kann es leicht zu

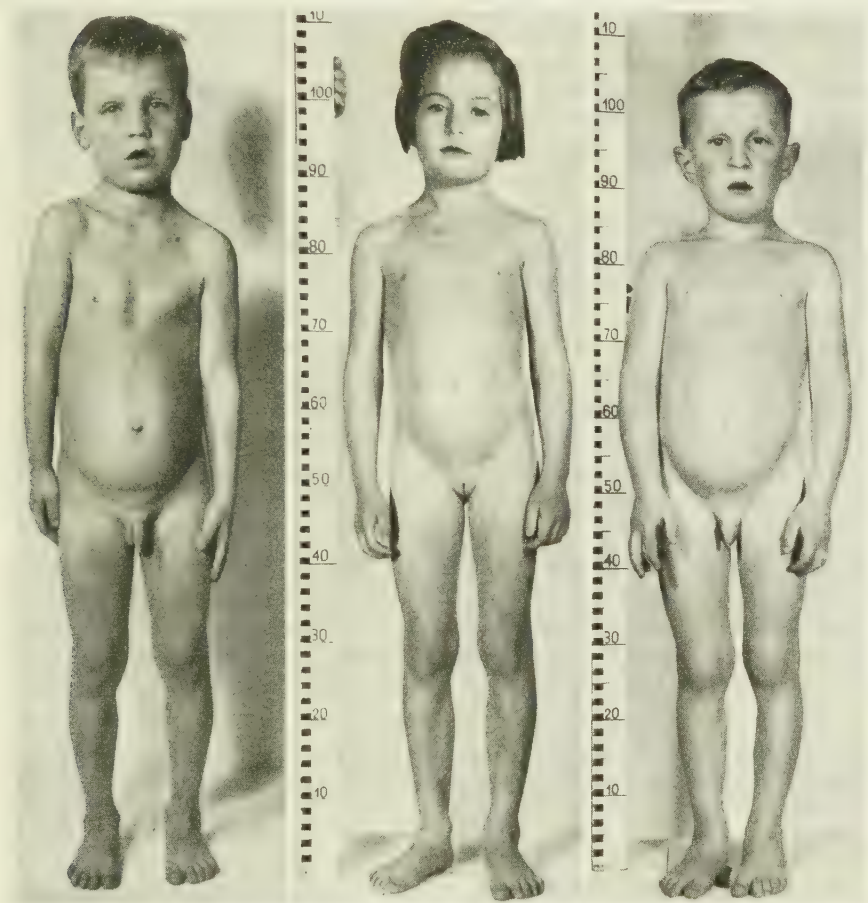


Abb. 7. Fall 3 (links), Fall 4 (Mitte), Fall 5 (rechts), anlässlich der Nachkontrolle im Alter von $6\frac{7}{12}$, $6\frac{3}{12}$, $5\frac{7}{12}$ Jahren.

einer bakteriotoxischen Schädigung des Knochenmarkes und dadurch zu einer Ausreifungsstörung kommen. Diese kann einen verschieden schweren Grad annehmen. Auch kann die Störung, welche anfangs nur *ein* hämatopoetisches System - die myeloische Reihe - betroffen hat, sich vorübergehend oder andauernd auch auf die übrigen Zellsysteme ausdehnen. Bei einer allgemeinen Ausbreitung resultiert das Krankheitsbild einer Pannmyelopathie, wie es bei dem Fall 1 gewesen ist. Bei den beobachteten Kindern war relativ häufig (Fälle 2, 4) die Erythropoese, bei Fall 6 hingegen die Thrombopoese in Mitleidenschaft gezogen.

Ob die Granulocytopenie in unseren Fällen allergisch oder toxisch ausgelöst wurde, ist wohl nicht zu entscheiden. Zwei Kinder (Fall 2 und 6) haben als sieben Monate alte Säuglinge je 0,6 g Pyramidon (= Dimethylaminophenylmethylpyrazolon) verabreicht bekommen, und nach Meinung Rohrs (1949) ist, besonders bei Kleinkindern, auch eine so geringe Pyramidongabe genügend, um eine Giftwirkung herbeizuführen. Der Fall 2 hat dazu noch 1,5 g Cibazol (= Sulfanilamidthiazol) erhalten, gleich wie der Fall 5, bei welchem ebenfalls 0,5 g Pyramidon mit zweimal 2 g Irgafen (= N₁ 3,4-Dimethylbenzoylsulfanilamid) kombiniert wurde. Bei zwei weiteren Kindern (Fall 3 und 4) wurde Diazil (= p-Aminobenzolsulfonamidodimethylpyrimidin), bei Fall 1 Somnocodalzäpfchen (= Dimethylaminoantipyrindiallylbarbiturat) angewendet.

Alle diese Stoffe können sowohl toxische, wie allergische Reaktionen auslösen. Für eine Toxinwirkung auf das Knochenmark spricht der beobachtete Neutrophilenanstieg auf äußere Reize (Infektionen, Fieberschübe, Pyriferprobe) bei allen Fällen, was sonst bei anaphylaktisch-allergischem Schock im Knochenmark nicht gefunden wird. Daß auch allergische Momente mit im Spiel sein können, dafür sprechen die bei 3 Fällen (1, 4, 6) während der Granulocytopenie vorhandenen Allergiezeichen, wie auch die bei Fall 3, 4 und 5 anläßlich der Nachkontrollen gefundene Eosinophilie im Knochenmark; weiter das Vorkommen von Allergosen (Heuschnupfen, Asthma und Ekzem in den Familien 4, 5 und 6). Aus den Blut- und Knochenmarksveränderungen (Leukopenie, Thrombopenie, Eosinophilie im Knochenmark, Erythroblastopenie, Vermehrung der lymphoiden Zellen), welche anläßlich der Nachkontrollen bei den Fällen 2, 3, 4, 5, 6 -- und zwar jahrelang nach dem Abklingen der Granulocytopenie -- gefunden wurden, geht hervor, daß diese Kinder entweder zu abnormen Reaktionen des Blutapparates neigen oder ein defektes Knochenmark besitzen. Die bei Fall 6 sieben Jahre nach dem Abklingen der Granulocytopenie aufgetretene akute Erythroblastopenie spricht ebenfalls in dieser Richtung. Nur in Ausnahmefällen wird das Knochenmark insuffizient und führt zu irreparabler Pannmyelophthase (Fall 1).

Zusammenfassung

Beschreibung von 6 Fällen chronischer Granulocytopenie im Kindesalter. Es handelt sich um zwei Knaben und vier Mädchen im Säuglings- und Kleinkindesalter mit Neigung zu recidivierenden Katarrhen der oberen

Luftwege mit Fieberschüben. Drei Kinder waren Allergiker. Konstitutionell ließen sich bei den Patienten leicht degenerative und dyskraniale Symptome nachweisen. Während der Fieberschübe bestand mäßige Polyadenie sowie gelegentlich leichte Vergrößerung von Milz und Leber. Zeitweise traten allergische Exantheme auf, die Kinder litten unter Appetitlosigkeit und verminderter Gewichtszunahme.

Im Blut besteht eine starke Neutropenie, meist mit Linksverschiebung und toxischer Granulierung. Zufolge absoluter Lymphocytose zeigen einige Fälle keine Leukopenie. Vier Fälle wiesen gleichzeitig eine passagere Anämie, ein Fall eine schwere Thrombopenie auf. Monocytose, Persistenz der Eosinophilen und absolute Lymphocytose scheinen prognostisch günstig. Im Knochenmark besteht eine mäßige Ausreifungsstörung der myeloischen Reihe und meist eine relative Erythroblastopenie. In zwei Fällen konnte Phagocytose von Neutrophilen im Knochenmark beobachtet werden. Eine spezifische Behandlung gibt es nicht. Am geeignetsten erweisen sich Vollbluttransfusionen und Antibiotica. Das Krankheitsbild zieht sich über Monate und Jahre hin, meist tritt spontane Besserung ein; nur in einem Fall kam es zu einer Panmyelopathie und Exitus.

Differentialdiagnostisch müssen Leukämie, lymphatische Reaktionen sowie die übrigen bekannten Granulocytopenien ausgeschlossen werden. Für die Pathogenese ist das Zusammenwirken mehrerer Faktoren, so allergische und toxische auslösende Momente, konstitutionelle Knochenmarkschwäche, anzunehmen.

Abicht und Wienbeck: Med. Klin. **1938** II, 1549. – *Baumann, E.:* Klin. Wschr. **1939**, 1, 14. – *Bayer, E. von:* Klin. Wschr. **1936**, 52, 1914. – *Beer, A. G.:* Fol. haemat. **66**, 222 (1942). – *Bergenheim, B., und Fahraeus, R.:* Z. exper. Med. **97**, 555 (1936). – *Blanton, W. B., und Owens, M. E. B. Jr.:* J. amer. med. Assoc. **134**, 454 (1947). – *Bock, H. E.:* Zbl. inn. Med. **56**, 282 (1935). – *Bock, H. E., und Frenzel, B.:* Klin. Wschr. **17**, 1315 (1938). – *Braillon, J.:* Les Agranulocytoses de l'Aurothérapie. Le François, Paris 1935. – *Britton, C. J. C., und Howkins, J. H.:* Lancet **1938** II, 718. – *Cahan, A. M., Meilman, E., und Jacobson, B. M.:* New Engl J. Med. **241**, 865 (1949). – *Cesar, A. B.:* Bol. Soc. Cub. Pediatr. **15**, 900 (1943). – *Clement, R., und Godlewski, S.:* Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Par. **61**, 103 (1945). – *Dameshek, W., und Bloom, M. L.:* Blood **3**, 1381 (1948). – *Dameshek, W., und Estren S.:* The Spleen and Hypersplenism. Grune & Stratton, New York 1947. – *Danilewsky, B.:* Arch. ges. Physiol. **61**, 264 (1895). – *Doan, A. Ch., und Wright, A.:* Blood **1**, 10 (1946). – *Dowds, J. H.:* Brit. med. J. **1937** II, 620. – *Doxiades, T.:* Klin. Wschr. **10**, 419 (1932). – *Drake, T. G.:* J. amer. med. Assoc. **142**, 477 (1950). – *Fanconi, G.:* Ann. Paed. **157**, 317 (1941); Ann. Paed. **166**, 53 (1946). – *Fergusson, J. W.:* Lancet **1944** I, 334. – *Fitz-Hugh, T., und Krumbhaar, E. B.:* Amer. J. med. Sci **183**, 104 (1932). – *Fleischhacker, H.:* Wien. med. Wschr. **99**, 503 (1949). – *Frank, E.:* Berl. klin. Wschr. **1916**, 555. – *Gaensslen, M.:* Klin. Wschr. **1941**, 37, 922. – *Gasser, C.:* Helv. paed. Acta **4**, 107 (1949); Schweiz. med. Wschr. **81**, 1241 (1951). – *Gasser, C., und Holländer, L.:* Rev. Hématol. **6**, 316, 1951. – *Gripwall, E.:* Zur Klinik und Pathologie des hereditären hämolytischen Ikterus. Acta med. scand. Suppl. 96, Uppsala 1938. – *Haber, D.:* Brit. med. J. **1944** I, 382. – *Hauser, F.:* Ann. Paed. **175**, 86 (1950). – *Heilmeyer, L.:* Blutkrankheiten. Springer, Berlin 1942. – *Hilker, A. W.:* J. amer. med. Assoc. **143**, 741 (1950). – *Hittmair, A.:*

Schweiz. med. Wschr. **80**, 963 (1950). – *Hoff, F.*: Klin. Wschr. **18**, 638 (1938). – *Huang, C. H.*: Chin. med. J. **57**, 119 (1940). – *Huber, H.*: Klin. Wschr. **19**, 1145 (1939). – *Imerslund, O.*: Acta paed. **30**, 232 (1942). – *Isaak, S.*: Berl. klin. Wschr. **42**, 1978 (1912). – *Jaffe, R. H.*: Arch. Path. **16**, 611 (1933). – *Kracke, F. P.*, und *Parker, R. R.*: Ref. Kongresszbl. inn. Med. **77**, 118 (1934). – *Langston, W.*, *White, O. A.*, und *Ashley, J. D. Jr.*: Ann. int. Med. **23**, 667 (1945). – *Lehndorff, H.*, und *Pitkin, O.*: Acta Haematol. **3**, 337 (1950). – *Lichtenstein, A.*: Acta med. scand. **49**, Stockholm 1932. – *Lockle, L. M.*, *Norcross, B. M.*, und *George, W. C.*: J. amer. med. Assoc. **133**, 754 (1947). – *Loon, J. A. van*, und *Kanters, J. A. C.*: Ned. Tsch. Geneesk. **93**, 1070 (1949). – *Lucia, S. P.*, und *Marasse, H. F.*: J. nerv. a. ment. Dis. **99**, 734 (1944). – *Mallarme, J.*: Acta haemat. **1**, 109 (1948). – *Martland, H. S. Jr.*, und *Guck, J. K.*: J. amer. med. Assoc. **143**, 742 (1950). – *Moore, C. V.*, und *Bierbaum, O. S.*: Internat. Clin. **3**, 86 (1933). – *Moeschlin, S.*: Helv. med. Acta **12**, 229 (1945). – *Muether, R. O.*, *Moore, L. T.*, *Stewart, J. W.*, und *Brown, G. O.*: J. amer. med. Assoc. **116**, 2255 (1941). – *Newcombe, P. B.*, und *Deane E. W.*: Lancet **144** I, 179. – *Nordenson, N. G.*, und *Roeden, S.*: Acta chir. scand. **84**, 519 (1941). – *Parker, R. R.*, und *Kracke, F. P.*: Amer. J. clin. Path. **6**, 41 (1936). – *Plum, P.*: Clinical and Experimental Investigations in Agranulocytosis. H. K. Lewis, London 1937; Ugeskr. Laeg. (Dän.) **107**, 725 (1945). – *Robertson, K.*: Brit. med. J. **4609**, 799 (1949). – *Rohr, K.*: Fol. haemat. **55**, 305 (1936); Helv. med. Acta **6**, 611 (1939); Das Menschliche Knochenmark. Georg Thieme, Stuttgart 1949. – *Saal, Ch.*: Helv. paed. Acta **3**, 291 (1950). – *Salomonsen, L.*: Acta paed. **35**, 189 (1948). – *Santesson, zit. nach Reissmann, K.*: Med. Welt **1938**, 1, 16. – *Scheff, G. J.*, und *Awny, A. J.*: Amer. J. clin. Path. **19**, 615 (1949). – *Schlesinger, B.*, *Cathie I.*, und *MacLean, W. E.*: Summaries of Communications of the sixth international Congress of Pediatrics, Zürich 1950. – *Schubert*: Dtsch. med. Wschr. **25** (1923). – *Schultz, W.*: Dtsch. med. Wschr. **1922** II, 1495. – *Selander, P.*: Ann. Paed. **162**, 327 (1944). – *Slobody, L. B.*, *Abramson, H.*, und *Loizeaux, L. S.*: J. amer. med. Assoc. **142**, 25 (1950). – *Strasser*: Wien. klin. Wschr. **1932** I, 548. – *Ström, J.*: Acta paed. **38**, 590 (1949). – *Thaddea, S.*, und *Bakalos, D.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 530 (1939). – *Thompson, W.*: New Engl. J. Med. **210**, 176 (1934). – *Tobler, W.*, und *Buser-Plüss, E.*: Ann. paed. **159**, 258 (1942). – *Troland, C. E.*, und *Lee, F. C.*: J. amer. med. Assoc. **111**, 221 (1938). – *Undritz, E.*, und *Rothlin, E.*: Hämatologische Tafeln Sandoz. Frobenius, Basel (1949). – *Vejlens, E.*: Acta path. et microbiol. scand. Suppl. **133** (1938). – *Volini, I. F.*, *Greenspan I.*, *Ehrlich L.*, *Gonner, J. A.*, *Felsenfeld, O.*, und *Schwartz, S. O.*: J. amer. med. Assoc. **143**, 1333 (1950). – *Vries de*: Ned. Tsch. Geneesk. **77**, 4443 (1933). – *Whitby, L. E. H.*, und *Britton, C. J. C.*: Disorders of the Blood. J. & A. Churchill, London 1946. – *Willi, H.*: Jb. Kinderhk. **142**, 102 (1934). – *Wiesemann, B. K.*, und *Doan, C. A.*: J. clin. Invest. **18**, 473 (1939). – *Wolf, H. J.*: Kongressverh. dtsch. Ges. inn. Med. **314** (1938). – *Wolff, S.*: Jb. Kinderhk. **144**, 357 (1935). – *Worms*: Med. Klin. **31** (1923).

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. G. Fanconi danke ich verbindlichst für die gültige Überlassung des Krankenmaterials.

Einen nicht minderen Dank schulde ich Herrn Oberarzt P.D. Dr. med. C. Gasser für die Überlassung des Themas und für die vielen wertvollen Anregungen während der Abfassung dieser Arbeit. Durch ihn wurde es mir ermöglicht, mich in ein interessantes Gebiet der Pädiatrie, zu dessen Erforschung er schon so viel beigetragen hat, einzuarbeiten.

Curriculum vitae

Ich wurde am 9. August 1922 in Prag (Tschechoslowakei) geboren. Dort beendete ich im Jahre 1941 mit der Reifeprüfung mein Studium am Realgymnasium.

Zufolge der Kriegereignisse und der Schließung der tschechischen Hochschulen konnte ich meine medizinischen Studien erst nach der Wiedereröffnung derselben im Jahre 1945 an der medizinischen Fakultät der Karlsuniversität in Prag beginnen. Dort legte ich ebenfalls alle Prüfungen des I. und II. Propädeutikums (I. Rigorosumprüfung) ab. Durch die weitere Entwicklung der politischen Verhältnisse in der Tschechoslowakei im Februar 1948 mußte ich mein Studium unterbrechen und mich nach dem Ausland begeben. Erst im Sommersemester 1949 konnte ich das medizinische Studium an der Universität Zürich wieder aufnehmen.

